

MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRÖM

Dres. CARLOS A. VINAI, ENRIQUE P. CABRERA, MERCEDES CASTAÑO,
MARÍA DEL C. BESOZZI

Esta enfermedad que fue descrita por primera vez por Waldeström, en 1944, es una afección que está íntimamente emparentada con el mieloma múltiple y es una alteración irreversible de las proteínas con el carácter de una paraproteinemia.

Waldeström señaló como signos característicos:

- a) La presencia en el plasma de una macroglobulina, es decir, una globulina de peso molecular muy elevado, con constante de sedimentación S20 en cantidad mayor del 15 % de las globulinas.
- b) La infiltración y proliferación en la médula ósea y demás órganos del SRE, de un tipo de células de estirpe reticular, pero que en su morfología recuerda a la serie linfocítica y a la plasmocítica, es decir, sería una reticulosis plasmolinfocitaria. Dichas células elaboran un exceso de inmunoglobulinas o fragmentos de las mismas que en 1940 fueron de-

nominadas por Apitz de "paraproteínas" consideradas por este autor como afines aunque diferentes de las gammaglobulinas normales.

Estas paraproteínas se encuentran en el mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldeström y enfermedad de Franklin, así como las que pueden aparecer en el curso de hepatopatías crónicas, infecciones, parasitosis y neoplasias diversas o en la llamada idiopática. Hasta fines de 1969 se habían publicado cerca de 400 casos de esta enfermedad.

Historia clínica N° 21.672, Sala 20, cama 17. F. C., sexo femenino, de 71 años. Ingresó el 1º-II-1969.

Motivo de internación: rectorragia, astenia, anorexia, palidez y pérdida de peso.

Antecedentes familiares: sin interés patológico.

Antecedentes personales: fue aparentemente sana hasta los 68 años.

Enfermedad actual: comienza hace tres años con síndrome dispéptico carac-

terizado por epigastralgias posprandiales, distensión abdominal, cólicos intestinales y diarreas. En febrero de 1968 primer episodio de proctorragia de 10 días de duración, se interna en sala de clínica médica.

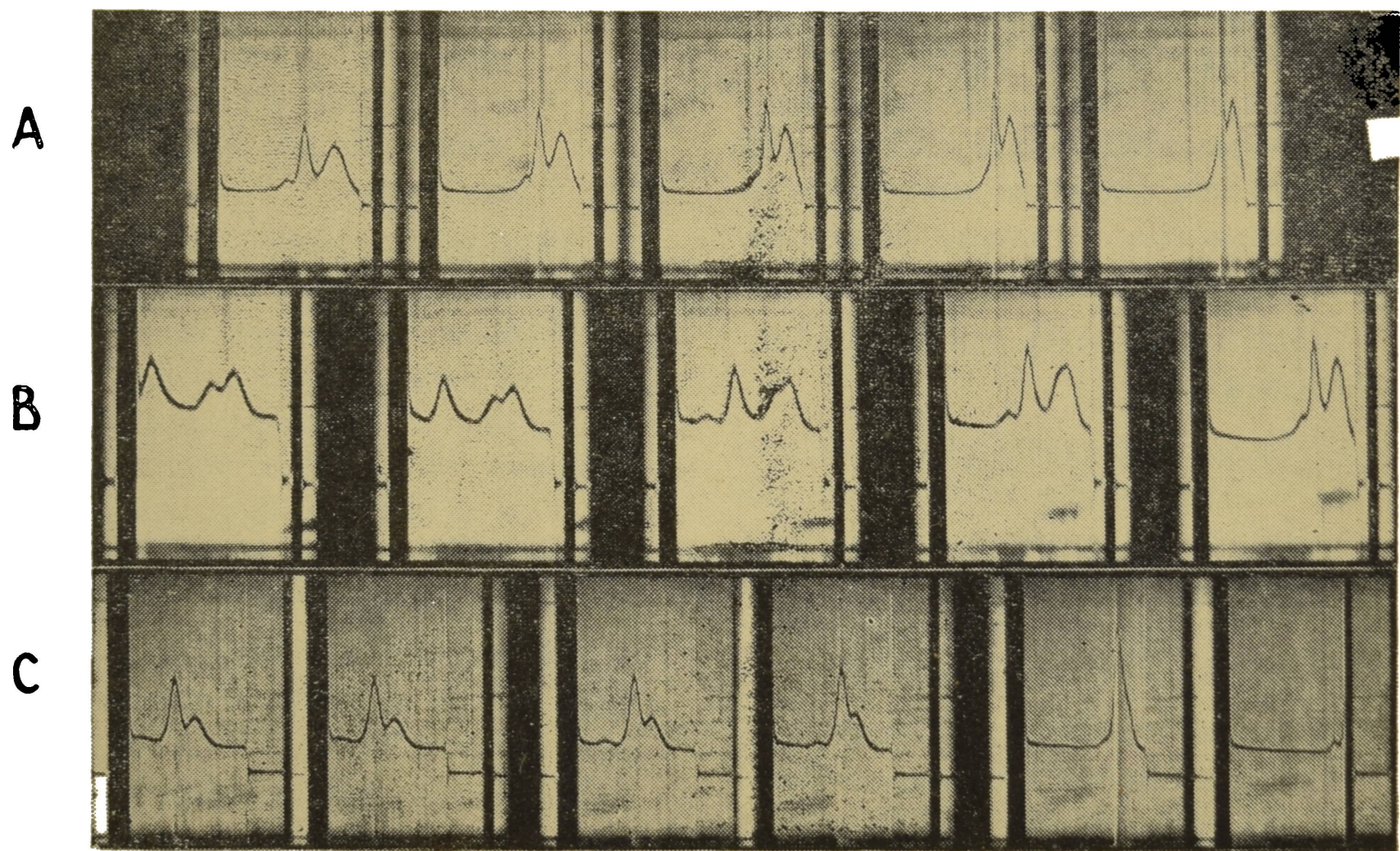
En junio y noviembre de 1968 se repiten proctorragias que motivan reinternación, en esa oportunidad tenía una anemia de 2.000.000 de eritrocitos por mmc., ERS de 160 mm en la primera hora y cifra normal de proteínas con hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El estudio rectosigmoideoscópico y radiográfico gastrointestinal sólo demostró diverticulosis colónica.

Primera internación en Sala 20, cama 17 por rectorragia y anemia.

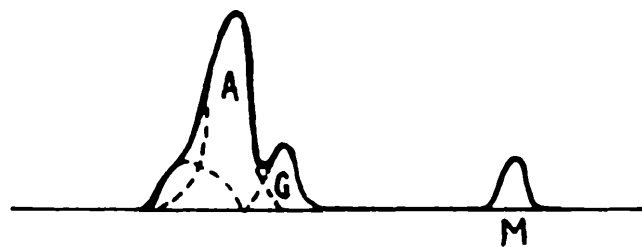
Estado actual: Deficiente estado de nutrición. Talla 158 cm.

Peso teórico: 56 kg., peso habitual 57 kg., pero actual: 40 kg. Se palpan ganglios en cuello, regiones axilares e inguinales, pequeños e indoloros. T. A.: 150 - 90 mm Hg. Pulso: 90 por min., regular, igual. Abdomen: hígado duro, liso e indoloro, altura 15 cm. Resto del examen, sin particularidades.

Eritrocitos: 2.520.000 por mmc., leucocitos: 6.000 por mmc., con fórmula leucocitaria dentro de límites normales. Hemoglobina: 7 gr %, ERS primera hora 162 mm. Hepatograma: Pruebas de labilidad proteicas positivas; concentración de protrombina: 72 %. Rectosigmoideoscopia normal. Estudio radioló-



A = F.C. (M.deW.). Proteínas totales 10,2 g % Dilución 1:7 Veloc. 42.040 r.p.m.
B = F.C. (M.deW.). Proteínas totales 10,5 g % Dilución 1:11 Veloc. 56.100 r.p.m.
C = P.P. (Mieloma múltiple). Prot.tot. 10,8 g % Dilución 1:10 Veloc. 56.100 r.p.m.



Esquema de los distintos componentes separables por la ultracentrífuga en el suero humano.

gico de colon: diverticulosis. Estudio radiográfico de cráneo, extremidades, tórax y Columna vertebral, sin alteraciones patológicas laparoscopia y biopsia hepática: hepatitis reactiva. Electroforesis sobre papel: proteínas totales:: 10.2 gm %, albúmina: 2.96 gm %, alfa: 1 030 gm %, alfa: 2 056 gm %, beta 1.0 gm % y gamma: 5,26gm %, el trazado correspondiente a esta última es en pico (Fig. 1). Estudio de viscosidad sanguínea: 5.1 (normal 1.4 a 1.8). Prueba de Sia: ++++. Orina: Bence Jones: negativa.

Medulograma:

Serie eritrocítica	10, %
Serie granulocítica	33.5 %
Linfocitos grandes	13.5 %
Linfocitos pequeños	11.0 %
Células plasmolinfoideas . .	5.5 %
Plasmocitos	4.0%
Células reticulares	4.0 %
Serie megacariocítica normal.	

Inmunoelectroforesis: muestra una precipitación alrededor de posillo de aplicación, lo que es característico de la IgM patológica, dada la poca o nula difusión en el agar-gel de esta macroglobulina.

La ultracentrifugación muestra una onda M anormal, que es mayor que las correspondientes a la A, G y X, con una pequeña onda M que la sigue Fig. 2).

Diagnóstico: Macroglobulinamia de Waldeström.

La enferma presentó repetidos episodios infecciosos broncopulmonares que respondieron a los antibióticos.

Reinternación: 12-I-70. Fallece con gingivorragias y rectorragias.

Estudio anatomopatológico: costilla y esternón: hiperplasia retículo-histocitaria, células plasmáticas PAS \pm . Riñones: infiltrados intersticiales linfoplasmocitarios. Ganglios: células plasmáticas PAS \pm . Hígado: hepatitis crónica activa, abundantes infiltrado portales y/o lobulillares de linfocitos, células plasmáticas PAS +.

Cuadro clínico:

La enfermedad afecta preferentemente al sexo masculino, con edades extremas entre 32 y 86 años, más del 80 % son pacientes que superan los 50 años.

Entre el 5 y el 7 % de los enfermos, según Mc Callister y col. presentan como únicas anomalías alteraciones bioquímicas.

Las manifestaciones de índole general como astenia, anorexia, adelgazamiento, moderada anemia, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías se presentan con variable frecuencia entre el 30 y 70 % de los casos.

Las alteraciones clínicas más importantes, aunque no específicas de la afección están dadas por el síndrome de hiperviscosidad. La hiperviscosidad fue descrita ya en 1932 en el mieloma y en 1944 Waldeström la encontró asociada a la macroglobulinemia.

Fahey y col. en 1965 en un grupo de 25 enfermos describió el síndrome de hiperviscosidad sérica, caracterizado por trastornos oculares, hemorragias cutáneo-mucosas y signos neurológicos. Este síndrome es reversible, existiendo correlación entre el índice de viscosidad y las manifestaciones clínicas.

El signo más frecuente atribuible a la hiperviscosidad es la hemorragia en forma crónica o recurrente; gingivorragias, epistaxis, hematomas, petequias, hemorragias divestivas y a continuación de pequeños procedimientos quirúrgicos como extracciones dentarias, biopsias, etcétera. En fondo de ojo se encuentra: distensión de las venas retinianas; tortuosidad; al progresar el síndrome los vasos presentan dilataciones y estrecheces, tomando aspecto de salchichas; los estrecheces no corresponden a los entrecruzamientos arteriovenosos; la evolución posterior lleva a la producción de hemorragias digestivas y a continuación el fondo de ojo puede mostrar un cuadro indistinguible del edema de papila, con marcada distensión venosa, hemorragias y exudados.

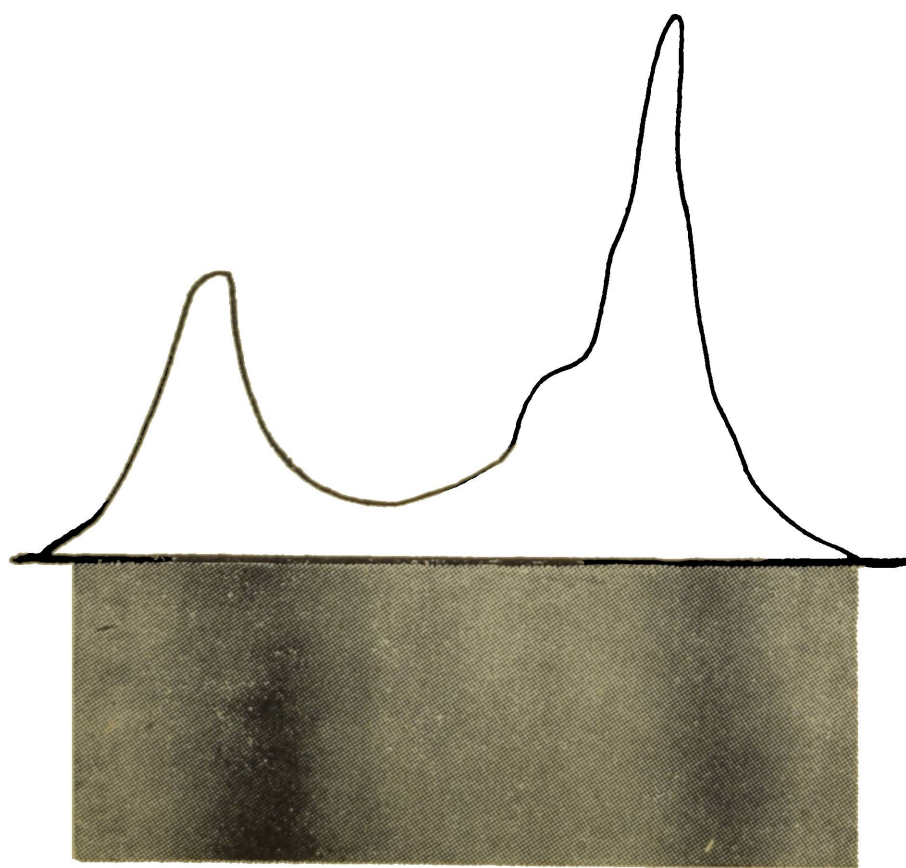
Las manifestaciones neurológicas son exponentes comunes del síndrome de hiperviscosidad: cefaleas, vértigos, nistagmus, acúfenos, ataxia, parestesias, diplopia, hipotensión postural solas o en varias combinaciones.

Los signos descriptos son de presentación variable, pero en general se hacen ostensibles cuando los valores de viscosidad sérica sobrepasan cuatro veces los normales, siendo éste de 1.4 a 1.8.

Son habituales las manifestaciones broncopulmonares inespecíficas, consecuencia lógica de la disminución de las inmunoglobulinas normales y que responden a los antibióticos.

En general no está alterado el sistema esquelético, pero existen formas intermedias donde se encuentran focos óseos circunscritos como los del mieloma; en estos casos se ha encontrado proteína de Bence Jones en orina.

Aproximadamente el 10% de los casos la enfermedad se complica con neoplasias secundarias (carcinoma laríngeo, bronquial, uterino, etc.). Wurhmann deja el interrogante sobre la relación existente entre neoplasias y disminución de las gamma globulinas normales.



ELECTROFORESIS SOBRE PAPEL:

Proteínas totales:	10,2 g %
Albúmina	2,96 g %
α_1 -Glob.	0,30 g %
α_2 -Glob.	: 0,56 g %
β -Glob.	: 1,09 g %
γ -Glob.	: 5,26 g %

Exámenes complementarios

Alteraciones hematológicas: Mc Callister y col. encuentran anemia normocítica y normocrómica en el 89 % de 230 casos. Ocasionalmente ha sido descrita anemia de tipo hemolítico.

La cifra de leucocitos es habitualmente normal, aunque Seligmann en un paciente encontró una cifra de 60 mil; en general la fórmula está dentro de valores normales, pero puede haber una linfocitosis relativa que en algunos casos llega al 70 %.

Una plaquetopenia se observó en un 10 % de los 190 casos recopilados por Imhof y col.

La ERS habitualmente es elevada, aunque en casos raros se obtienen valores normales (8 en 220 recopilados por Mc Callister).

Es típica la intensa aceleración inicial de la ERS en las paraproteinemias específicas: a los 10 minutos puede sobrepasar los 100 mm. Waldeström describe casos en los que este signo se ha anticipado en años a la presentación de la macroglobulinemia.

La médula ósea ha sido encontrada anormal en la mayoría de los casos descritos en la literatura y solamente en el 5 % no había alteraciones. En el recuento diferencial la alteración más característica es la presencia de células plasmolinfocitarias que varían entre el 10 y el 90 % en la mitad de los casos; porcentajes similares de pequeños linfocitos han sido hallados en un 30 %. El mielograma puede ser confundido con el de la leucemia linfocítica crónica, linfosarcoma y mieloma múltiple. El diagnóstico diferencial se hace en base del hallazgo de las células plasmolinfocitoides conteniendo material PAS positivo intranuclear e intracitoplasmático,

que según Dutcher y col., se encontraría solamente en la macroglobulinemia.

Alteraciones séricas: La prueba de Sia se ha encontrado positiva entre el 80 y 90 % de los pacientes; no es específica de esta afección, pues ha sido encontrada positiva en el kala-azar, cirrosis hepática, tuberculosis, malaria crónica y lupus eritematoso sistémico.

La hiperproteinemia es uno de los hallazgos más típicos de la enfermedad, aunque en algunos casos se han encontrado cifras normales y aún disminuidas: se hace a expensas de una banda característica en el proteinograma, en pico, homogénea en la zona beta o gamma.

La electroforesis sirve para identificar las globulinas del plasma en alfa, beta y gamma, pero no permite descartar que una banda o pico homogéneo situado en la zona beta de la electroforesis pueda ser, como a veces ocurre, una inmunoglobulina gamma.

Mediante la inmunoelectroforesis se puede identificar desde los trabajos de Grabar diversos subtipos existentes dentro de la fracción gamma, cuali y cuantitativamente la globulina más importante, habiéndose identificado las fracciones IgA, IgG, IgM, IgE, IgD e IgND. En la enfermedad de Waldeström la paraproteína que se halla en exceso es la fracción IgM macroglobulina.

Como la IgM patológica difunde con dificultad en el agar-gel permanece total o parcialmente en el punto de aplicación en el posillo, presentándose entonces dos bandas: la patológica que circunda el posillo y la IgM fisiológica que precipita en su lugar habitual, pero disminuida y a veces incluso no objetivable.

Otro método fundamental para el estudio de las proteínas es su compartimiento en la ultracentrífuga; por este método se separan las proteínas séricas

según su peso molecular en cuatro fracciones: A: albúmina, G: globulina, X: lipoproteínas y M: macroglobulinas.

En los sueros normales se observa que la albúmina tiene una constante de sedimentación de 4S (Svedberg Flotation) las globulinas alfa, beta y gamma 7S y las IgM una constante de 19S.

En condiciones patológicas (M de W) la onda M aparece como una onda de igual o mayor altura que el componente AGX y netamente separada de él; existen a veces varias bandas M que sirven para certificar más el diagnóstico.

Anatomía patológica

Las alteraciones patológicas se encuentran en la mayoría de los casos en los ganglios linfáticos, médula ósea y bazo; además se han encontrado lesiones en el hígado, riñones, suprarrenales, pulmones, músculos estriados, hipofisis, páncreas, glándulas salivares y cerebro. Hay un infiltrado que es casi siempre difuso, pero a veces se observan formaciones tumorales, como el caso de Strunge donde el tumor infiltraba gran parte del pulmón, bronquio y pleural derecha.

Según Le Beux y Ganter las lesiones más características y que facilitan el diagnóstico, colocándolas al mismo nivel que la ultracentrifugación y la inmunoelectroforesis, se encuentran en la médula ósea y ganglios linfáticos. En la médula ósea se encuentra una infiltración celular densa constituida en su mayor parte por elementos linfoides, plasmocitos y formas de transición plasmolinfocitarias, además de células reticulares y mastocitos.

Los elementos normales de la médula están ahogados por esta proliferación.

En los ganglios linfáticos se constata el mismo poliformismo celular encontrado a nivel de la médula, pero con

mayor proporción de elementos linfoides.

Los estudios histoquímicos demuestran la existencia de depósitos PAS positivos intranucleares, intracitoplasmáticos e intercelulares en proporción que varía en los distintos casos y que en algunos llegan a invadir en forma masiva la estructura glandular.

La inmunofluorescencia ganglionar ha mostrado que las células de tipo plasmocitario y proplasmocitario fijan los anticuerpos anti-IgM marcados con fluoresceína; esto mismo ha sido observado en la médula ósea por Dutcher y Fahey.

Le Beux y Ganter concluyen que hay un conjunto de hechos que permiten afirmar que la macroglobulina está segregada por la serie plasmocitaria en esta afección; esto descarta la hipótesis de Dameshek de que esta enfermedad sería un trastorno inmunoproliferativo de la serie linfocitaria.

La etiología de la macroglobulinemia de Waldenström es desconocida; sin embargo Bottura y col., German y col. y recientemente Benirschke y col. han comunicado cuatro casos de esta enfermedad en los que observaron anomalías cromosómicas enteramente particulares: han encontrado un cromosoma extra del grupo A en cultivo de sangre periférica o médula ósea que parece estar limitado a las células del sistema plasmolinfocitario. Para estos autores esta anomalía parece muy particular para que pueda ser considerada sin relación con la enfermedad, pero sus vinculaciones son aún imprecisas. Bernischke sugiere que serían las células portadoras de este cromosoma anormal las que segregarían las macroglobulinas.

Diagnóstico diferencial

Debe efectuarse sobre todo con el mieloma múltiple, también hiperprotei-

némico y con ERS elevada, en el que son habituales las lesiones óseas y la proliferación de las células plasmáticas. Es rara en la macroglobulinemia la proteinuria de Bence Jones, recordando que en el mieloma se encuentra en más del 50 % de las cosas.

Tanto el mielograma de la macroglobulinemia como el de la leucemia linfática crónica aleucémica suele mostrar una análoga infiltración "linfoide" en oposición a la infiltración plasmática observada en el mieloma múltiple; pero a menudo la diferenciación morfológica por el mielograma es difícil, siendo imprescindible la ultracentrifugación y el estudio inmunoelectroforético para diferenciar estos procesos.

La enfermedad de Franklin o de las cadenas pesadas descrita en 1964, es otra paraproteinemia que en la electroforesis se acompaña de un gran pico en la zona gamma; en esta afección no se produce exceso de inmunoglobulina completa sino de una fracción de ésta, constituida por las cadenas pesada (con un peso molecular de 55,000) que no han llegado a integrar la inmunoglobulina IgG.

Afecta a varones de 40 a 70 años, se acompaña de fiebre, linfocitosis, linfadenomegalia e infiltración plasmolinfocítica cutáneo-nodular. Es frecuente el edema y eritema del paladar blando que pueden causar obstrucción respiratoria. Hay anemia moderada con linfocitosis, la eosinofilia es muy pronunciada, el mielograma muestra plasmocitosis de hasta el 35 %, muchos de ellos atípicos. En ganglios linfáticos se observa proliferación de células reticulares, plasmáticas y eosinófilos.

En todos los casos hay proteinuria entre 4 y 15 gm, que se produce por su bajo peso molecular, dado que el um-

bral de filtración renal es de 70.000; no se encuentra proteína de Bence Jones.

En la inmunoelectroforesis se halla una relación de identidad parcial con la IgG, no con la IgA, IgM, ni con la proteína de Bence Jones.

Evolución

De acuerdo a Mc Callister y col. se pueden considerar tres modalidades evolutivas:

- a) *Tipo asintomático*: aparentemente limitado a anomalías bioquímicas, en el cual a lo largo de su evolución pueden aparecer manifestaciones clínicas.
- b) *Tipo de evolución lenta*: son enfermos que viven muchos años, algunos hasta 26, como un caso citado por Imhof.
- c) *Tipo progresivo*: es el que ocurre habitualmente, en el cual el cuadro clínico y sus complicaciones aparecen precozmente; el tiempo de supervivencia oscila entre 4 y 5 años. La muerte se produce por sepsis, complicaciones pulmonares, hemorragias masivas, caquexia y/o coma.

Tratamiento

Los pacientes sin grandes molestias subjetivas ni complicaciones pueden no necesitar durante años tratamiento especial,

Dada la naturaleza neoplásica de la enfermedad se han usado diversos citotóxicos de tipo alquilante: uretano, mostazas nitrogenadas y ciclofosfamida, pero es con el clorambucil menos mielotóxico que mejores resultados dio; en algunos casos remisiones totales de hasta dos años y medio con desaparición de los infiltrados de los órganos hematopoyéticos y de las anomalías proteicas.

El clorambucil se usa en dosis de ataque de 0.2 mg/kg/día, por vías bucal, en ayunas durante 3 a 4 semanas, lapso en el cual habitualmente se producen las remisiones, siguiendo luego con dosis de sostén de 0.1/mg/kg/día; esta dosis debe ser mantenida durante largo tiempo, si el resultado de los controles clínicos y hematológicos lo permiten.

La prednisona ha sido usada con poco o ningún resultado en el tratamiento de esta enfermedad; su principal indicación es la anemia hemolítica que ocasionalmente se encuentra, en dosis de 60 a 80 mg diarios como dosis inicial, disminuyendo luego y de la manera habitual según la evolución de las complicaciones; otra indicación sería la depresión de la médula ósea provocada por los citotóxicos, asociada a las transfusiones de sangre fresca.

Al usar estos fármacos hay que tener en cuenta que son inmunosupresores y que esta enfermedad se acompaña de una disminución de las inmunoglobulinas normales con producción y secreción defectuosa de anticuerpos y la consiguiente mayor susceptibilidad a las infecciones, por lo que hay que extremar las medidas de control clínico y de laboratorio.

El buen resultado de la plasmaferesis ha hecho que dejen de usarse sustancias como el mercaptoetanol y la penicilamina, que actuarían despolimerizando las macroglobulinas con la consiguiente disminución de la viscosidad sanguínea.

La plasmaferesis preconizada por Fahey y colaboradores, para los casos de síndrome de hiperviscosidad, consiste en la extracción de sangre y la reinyección de los elementos figurados, es decir extracción de plasma. El procedimiento se basa en que el 80 % de las macroglobulinas del organismo están en el plasma, mientras que la Ig y la albúmina están en una proporción del 40 %.

Se extraen de 400 a 500 ml de plasma día por medio durante la primer semana, siguiendo dos veces por semana hasta totalizar 10 a 15 lts en 2 ó 3 meses, supeditado al cuadro clínico y al índice de viscosidad.

Es especialmente útil como método de urgencia para las hemorragias incoercibles, como paraproteinémico, alteraciones oculares graves y crio-macroglobulinemia, que retroceden rápidamente; al obtenerse la mejoría se inicia el tratamiento con clorambucil.